



TITLE:

飢餓情報を伝える神経伝達物質オクトパミンの線虫に及ぼす効果の解析(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

星川, 悠

CITATION:

星川, 悠. 飢餓情報を伝える神経伝達物質オクトパミンの線虫に及ぼす効果の解析. 京都大学, 2017, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20523>

RIGHT:

許諾条件により本文は2018-03-22に公開

京都大学	博士（生命科学）	氏名	星川 悠
論文題目	飢餓情報を伝える神経伝達物質オクトパミンの線虫に及ぼす効果の解析		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>生物は周囲の環境から発せられる様々な情報を知覚し、それらに対して適切な行動や代謝の変化を起こすことで刻々と変化する環境に適応している。情報の知覚においては神経系が重要な役割を担っており、神経系の機能が個体のストレス耐性や寿命に影響するとの報告もある。神経系は様々な種類の情報を受容するが、環境からの情報のうち特に重要なものの一つに、摂食できる餌の有無が挙げられる。実際のところ、摂食できる餌がないという飢餓の刺激は多くの生物種においてストレス耐性の上昇や寿命の延長などの効果をもたらすことが知られている。モデル生物である線虫 <i>C. elegans</i> では、飢餓刺激に応じた寿命やストレス耐性の制御についてよく研究されている。そこで申請者は、線虫において飢餓の情報を伝える神経伝達物質であるオクトパミンに注目した。本研究では、飢餓情報を伝えるオクトパミンが線虫のストレス耐性や寿命に及ぼす効果の解析とそのメカニズムについて検証した。はじめにオクトパミンを野生型の線虫に対して投与したところ、酸化ストレスに対する耐性が投与しない場合に比べて有意に上昇することを見出した。この耐性上昇効果はオクトパミン受容体 SER-3 と SER-6 の変異体において抑制された。また、個体の酸化ストレス耐性上昇をもたらすストレス応答因子の必要性をノックダウンあるいは変異体を用いて検討したところ、インスリンシグナル伝達経路のエフェクターとして知られる DAF-16/FOXO を必要とすることが明らかになった。DAF-16 は通常細胞質内に広く分布するが、飢餓の刺激によって核内に移行し様々なストレス応答遺伝子の発現を変化させることが知られている。そこで、DAF-16 と蛍光タンパク質 GFP の融合タンパク質を発現する系統を用いて DAF-16 の局在を観察し、オクトパミン投与による DAF-16 局在への影響を観察した。オクトパミンの投与は飢餓時と同程度の DAF-16 核内移行を引き起こしたことから、オクトパミンの投与が飢餓刺激を模倣することが示唆された。マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析の結果、オクトパミンによって発現量が変化する遺伝子の多くが DAF-16 とオクトパミン受容体 SER-3、SER-6 に依存することがわかった。これらのことから、飢餓時にはオクトパミンが SER-3、SER-6 受容体に作用し、転写因子 DAF-16 を介した遺伝子発現の変化を起こすことで個体の酸化ストレス耐性を上昇させるという新しい経路の存在が明らかになった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、線虫において神経伝達物質オクトパミンが転写因子DAF-16の核内移行を促進すること、また、オクトパミンは受容体SER-3とSER-6を介して作用し、DAF-16の働きによって個体の酸化ストレス耐性の上昇を引き起こすことを明らかにした。申請者は先ず、飢餓時に働く神経伝達物質オクトパミンが酸化ストレス耐性に与える影響を調べ、オクトパミンの投与が個体の酸化ストレス耐性を上昇させる効果を持つことを見出した。また、オクトパミンの投与による酸化ストレス耐性の上昇に必要なオクトパミン受容体を同定するために、各受容体の欠失変異体におけるオクトパミン投与の影響を調べ、SER-3受容体とSER-6受容体の二重変異体においてオクトパミン投与による酸化ストレス耐性の上昇が顕著に抑制されることを見出した。この結果は、オクトパミンがSER-3受容体とSER-6受容体を介して酸化ストレス耐性を上昇させる働きを持つことを示唆している。さらに申請者は、酸化ストレス耐性の制御に関わるストレス応答遺伝子のノックダウン、または欠失変異体を用いた酸化ストレス耐性試験から、転写因子DAF-16がオクトパミンによる酸化ストレス耐性の上昇に必要であることを明らかにした。加えて、レポーターを用いた観察から、オクトパミンの投与は自由摂食条件下においても飢餓条件下と同程度またはそれ以上にDAF-16の核内移行を促進することを見出した。さらに、オクトパミンの投与による遺伝子発現の変化にDAF-16または受容体SER-3、SER-6がどの程度影響を与えるかについてマイクロアレイを用いて網羅的に調べた。その結果、オクトパミンによって誘導される遺伝子発現変化の多くがSER-3、SER-6を介して生じるとともに、転写因子DAF-16に依存することを示唆する結果を得た。本論文は、神経伝達物質オクトパミンとストレス応答因子DAF-16をつなぐ新たな経路の存在を示唆するとともに、飢餓刺激に応じたストレス耐性制御メカニズムの解明に大きく貢献するものである。これら一連の研究において、申請者の持つ生命科学に関する高度で幅広い学識、専攻分野における優れた研究遂行能力、及び生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見が示されていると判断できる。また、本論文は、論理的かつ一貫性をもって記述されていた。以上より、本論文は、博士（生命科学）の学位論文として価値のあるものと認めた。また、平成29年1月23日に論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、申請者を合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日